

## ことば

**バイアスド・アゴニズム (biased agonism)**: Gタンパク質共役受容体 (GPCR) は細胞外の刺激に応答して、三量体Gタンパク質やアレスチンなどさまざまな細胞内シグナル伝達タンパク質を活性化する。各GPCRは一つ以上のシグナル伝達タンパク質を活性化しうるが、その活性化されるシグナル伝達タンパク質の種類、活性化の割合は同一のGPCRでも結合するリガンド、発現する細胞種によって変動することが知られている。この現象をバイアスド・アゴニズムまたはファンクショナル・セレクトイビティと呼ぶ。一般的にはGタンパク質-アレスチン間でのバイアス、またはGタンパク質サブファミリー (Gs, Gi/o, Gq/11, G12/13) 間でのバイアスが知られている。シグナルを検出するアッセイ系や比較するリガンド、細胞間でもバイアスは変化するため、結果の解釈には注意が必要である。

(前田信太郎 協和キリン株式会社, 浅田秀基 京都大学)

**フィンゴリモド (fingolimod)**: 自己免疫疾患の一つである多発性硬化症に対する治療薬。生体内でスフィンゴシンキナーゼによってリン酸化されフィンゴリモド1-リン酸となり、スフィンゴシン1-リン酸 (SIP) 受容体に対するアゴニストとして作用する。SIP受容体の中でもS1PR1に作用し、アレスチンを強く誘導することでリンパ球の膜表面上からS1PR1を取り除く。その結果、リンパ球の脳への移行を抑制することが作用機序とされている。SIP受容体に広く作用することが徐脈などの副作用の原因と考えられているため、近年は第二世代としてS1PR1とS1PR5のみに作用するシボニモドなどが開発され、承認されている。薬効との関連性は報告されていないが、S1PR3に対してはバイアスド・アゴニストとして作用することが知られている。

(前田信太郎 協和キリン株式会社, 浅田秀基 京都大学)

**オルソステリックサイト (orthosteric site)**: 受容体などのタンパク質に対して内在性のリガンドが結合する場所をオルソステリックサイトと呼ぶ。逆に、オルソステリックサイト以外のリガンド結合部位をアロステリックサイトと呼ぶ。オルソステリックサイトとアロステリックサイトにまたがって結合するようなりガンドの場合はバイトピックリガンドと呼ぶ。リガンドを共有する受容体ファミリー内ではオルソステリックサイトは保存されていることが多いため、オルソステリックサイトから受容体選択性を高めるのは一般的に難しいとされている。また、オルソステリックサイトに結合するものは内在性リガンドと競合するが、アロステリックサイトに結合するものは基質と競合または非競合のものがある。

(前田信太郎 協和キリン株式会社, 浅田秀基 京都大学)

**YRNA**: 長さ80~120塩基の短い非コードRNAであり、ステム・ループ構造をとっている。ヒトでは4種類のYRNAが報告されている。YRNAはRNAポリメラーゼIIIによって転写され、核内でLaタンパク質やRo60リボスクレオタンパク質と結合し、その後細胞質へ運ばれる。YRNAは染色体DNAの複製開始に必要であるとされている他、細胞死・炎症の制御、細胞外輸送、細胞外小胞生成など多彩な生理機能に関わっているとされている。またYRNAはLaやRo60以外にもhnRNPなど多くのタンパク質と結合することが報告されている。YRNA複合体が部分的な分解を受けることによって初めて上記の生理機能を活性化させるという例も報告されている。

(富田 毅 信州大学)

**核スペックル**: 核内部に存在する核内構造物の一つ。セリンアルギニンリッチスプライシング因子 (SRSF) タンパク質や150塩基程度の短い非コードRNA (核内小分子RNA) を含むsnRNPおよび長鎖非コードRNAのMALAT1などが代表的な構成因子である。核スペックルはRNAポリメラーゼIIによってゲノムから転写されたpre-mRNAのイントロンを除去し成熟mRNAを産生するという、スプライシングの中心的存在である。核スペックルに存在するタンパク質は100種類以上のものが報告されており、その機能も転写開始、延長、終結、ポリアデニル化、RNAの修飾、成熟mRNAの核外輸送といったmRNAの生合成に関するものだけでなく、DNA修復、ヒストン修飾、クロマチンリモデリングなど、多岐にわたる。

(富田 毅 信州大学)

**グアニン四重鎖 (G-quadruplex)**: グアニン四重鎖は、グアニンが豊富な配列領域内の一本鎖DNAやRNAで形成される核酸高次構造である。グアニンどうしがフーグステイーン型水素結合し、四つのグアニン分子で「Gカルテット」と呼ばれる正方形の平面配置をとる。さらにGカルテットが互いの上に積み重なることでグアニン四重鎖構造が形成される。グアニン四重鎖は、少なくとも二つの隣接グアニンを有する四つのトラクトと三つのループ領域で形成される。細胞内では、DNAのグアニン四重鎖はテロメア、有糸分裂および減数分裂の二本鎖切断部位、転写開始部位、複製起点において重要な役割を担っている。RNAのグアニン四重鎖は、RNAスプライシング、RNA輸送、mRNA翻訳などRNA代謝の多くの段階に関与することが示唆されている。

(塩田倫史 熊本大学)